

## مقایسه اثر درمانی پیوگلیتازون با متفورمین در مبتلایان به استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)

سید محسن رضوی زاده<sup>۱</sup>، عباس ارج<sup>۱</sup>، سید محمد متینی<sup>۱</sup>، سید علیرضا مروجی<sup>۲</sup>، عفت طاهر خانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران  
<sup>۲</sup>دانشیار، پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران  
دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) یکی از بیماری های شایع کبدی است که در صورت عدم درمان می تواند به سیروز منتهی شود. ارتباط قوی بین استئاتوهپاتیت غیر الکلی و مقاومت به انسولین وجود دارد، لذا داروهای افزایش حساسیت بافتی به انسولین برای درمان استفاده شده اند. این مطالعه با هدف مقایسه اثر پیوگلیتازون با متفورمین بر آنزیم های کبدی، ایندکس HOMA و آدیپونکتین در مبتلایان به استئاتوهپاتیت غیر الکلی انجام شد.

#### روش بررسی:

این کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی بر اساس افزایش آنزیم های کبدی و سونوگرافی انجام شد. بیماران پس از ورود به مطالعه به روش تصادفی بلوکی در دو گروه ۴۰ نفری قرار گرفتند. در یک گروه قرص متفورمین ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت و گروه دیگر قرص پیوگلیتازون ۳۰ میلی گرم روزانه تجویز شد. هر دو گروه به مدت ۴ ماه دارو دریافت کردند. AST, ALT, ALKP, FBS و پروفایل لیپید قبل از مداخله، ۲ ماه و ۴ ماه بعد ارزیابی شدند. ایندکس HOMA و آدیپونکتین قبل از مداخله و ۴ ماه بعد چک شدند. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های ANCOVA و Repeated measurement تجزیه و تحلیل شدند.  $p < 0.05$  معنادار در نظر گرفته شد.

#### یافته ها:

در ۸۰ بیمار مورد مطالعه، اغلب افراد مورد مطالعه در دو گروه پیوگلیتازون (۹۲/۵ درصد) و متفورمین (۷۷/۵ درصد) مذکر بودند. دو گروه به غیر از شاخص توده بدنی (Body Mass Index)، از نظر جنس، سن و وزن تفاوت آماری نداشتند. اثر پیوگلیتازون بر کاهش سطح ALT و ALKP در زمانهای متوالی نسبت به متفورمین به طور معنی داری بیشتر بود، اما در مورد AST این تفاوت دیده نشد. هم چنین اثر دو دارو بر مقدار وزن و FBS بیماران و نیز مقادیر لیپیدها به جز کلسترول ( $p = 0.048$ ) در زمان های متوالی در بیماران مورد مطالعه تفاوت آماری معنادار نداشت. هم چنین ایندکس HOMA در دو گروه متفاوت نبود اما سطح آدیپونکتین پس از پایان درمان در گروه پیوگلیتازون نسبت به متفورمین به طور معنی داری بیشتر بود ( $p = 0.017$ ).

#### نتیجه گیری:

پیوگلیتازون نسبت به متفورمین باعث کاهش بیشتر ترانس آمینازهای کبدی خون می شود. تأثیر دو دارو بر FBS و HOMA Index مشابه هم است. هر دو دارو باعث کاهش آدیپونکتین می شوند اما این تأثیر در گروه پیوگلیتازون کمتر از متفورمین بود.

کلید واژه: استئاتوهپاتیت غیر الکلی، پیوگلیتازون، متفورمین

گوارش/ دوره ۱۷، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۱/۱۴۱-۱۳۵

#### نویسنده مسئول: عباس ارج

کیلومتر ۵ جاده کاشان راوند، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱-۵۵۵۰۰۲۶

نمابر: ۰۳۶۱-۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: dr\_arj@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۲۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۱/۵/۲۴

تاریخ پذیرش: ۹۱/۵/۲۵

#### زمینه و هدف:

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) بیماری مزمن کبدی است که از نظر بافت شناسی شبیه بیماری کبد الکلی است اما در افرادی که مصرف بیش از حد الکل ندارند ایجاد می شود. این بیماری می تواند به صورت استئاتوز ساده و یا به صورت استئاتوز همراه با التهاب (استئاتوهپاتیت غیر الکلی) باشد. که در صورت بروز استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)، احتمال پیشرفت به سمت سیروز تا حدود ۲۰٪ وجود

کاهش ترانس آمینازهای کبدی، بهبود بافت شناسی کبد (کاهش استئاتوز و نکروز و التهاب)، مهار التهاب و کاهش فریتین سرم، بهبود حساسیت به انسولین و فیبروز و بهبود خصوصیات رادیولوژیک در بیماران مبتلا به NAFLD شده اما در بعضی مطالعات تغییرات بارزی در فیبروز ایجاد نکرده است. (۲ و ۴ و ۱۴) از عوارض جانبی این دارو، افزایش وزن همراه با توزیع مجدد چربی از نواحی مرکزی تنه ای به قسمت های تحتانی بدن است که در ۷۲٪-۶۷٪ بیماران رخ داده است اما در بیماران دریافت کننده متفورمین کاهش وزن مشاهده می شود. در مورد اثرات متفورمین روی سطح آدیپونکتین نتایج متفاوت بوده است. (۲ و ۵ و ۱۲) با توجه به مطالب ذکر شده و اینکه تا کنون مطالعات زیادی در مورد مقایسه اثر متفورمین و پیوگلیتازون در بیماران مبتلا به کبد چرب انجام نشده است، این مطالعه با هدف مقایسه اثر پیوگلیتازون و متفورمین بر روی ترانس آمینازهای کبدی، ایندکس HOMA و آدیپونکتین در مبتلایان به (NASH) انجام شد.

### روش بررسی:

در این مطالعه کارآزمایی بالینی کلیه بیمارانی که بر اساس سونوگرافی مبتلا به کبد چرب بودند از دی ماه سال ۱۳۸۹ لغایت دی ماه ۱۳۹۰ به درمانگاه گوارش (بیمارستان شهید بهشتی و کلینیک خصوصی) کاشان مراجعه کرده بودند، از نظر آنزیم های کبدی مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت بالاتر بودن از حد طبیعی (بیش از ۴۰ Unit/L) وارد مطالعه می شدند و در صورت ابتلا به هیپاتیت ویرال B, C، هیپاتیت اتوایمیون، بیماری ویلسون، هموکروماتوز، دیابت شیرین، بیماری ایسکمیک قلبی، نارسایی قلبی، نارسایی کبدی، وجود توده کبدی، حاملگی و مصرف داروهای مؤثر بر سطح آنزیم های کبدی (الکل، کورتیکواستروئیدها، استاتین ها) از مطالعه حذف می شدند. حجم نمونه با کمک فرمول مقایسه میانگین ها بر اساس خطای نوع اول ۵٪ و توان ۸۰٪ با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه ها برای هر گروه ۴۰ نفر محاسبه شد. بعد از کسب رضایت کتبی بیماران به روش تصادفی بلوکی در دو گروه ۴۰ نفری قرار گرفتند. در گروه اول قرص متفورمین به میزان ۱ گرم روزانه (۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) و گروه دوم قرص پیوگلیتازون به میزان ۳۰ میلی گرم در روز تجویز شد. به هر دو گروه به صورت مشابه رژیم غذایی کاهنده وزن توصیه شد. هر دو گروه به مدت ۴ ماه دارو دریافت کردند. داروها در پاکت های بی نام اما مشابه هم گذاشته شده و به بیماران تجویز شد به نحوی که پزشک و بیمار از محتویات داخل پاکتها و نوع داروی تجویز شده اطلاعی نداشتند. AST, ALT, ALKP, FBS, TG, Chol, HDL, LDL قبل از مداخله و هم چنین ۲ ماه بعد و ۴ ماه بعد ارزیابی شدند. ایندکس HOMA و آدیپونکتین نیز قبل از مداخله و ۴ ماه بعد چک شدند. در طول مطالعه شکایت های بیمار در مورد مصرف این داروها و وزن بیماران ابتدا، ۲ ماه بعد و ۴ ماه بعد بررسی شد. اطلاعات پس از ورود به نرم افزار SPSS با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار برای داده های کمی و فراوانی

دارد. در ایالات متحده آمریکا، NAFLD به عنوان شایع ترین بیماری کبدی محسوب می شود و گفته می شود ۸۰٪ علت سیروز کریپتوژنیک (با منشأ ناشناخته)، NASH می باشد. در ایران شیوع آن ۲/۹٪ تخمین زده شده است. (۱) از عوامل خطر اصلی این بیماری چاقی، دیابت و هیپر لیپیدمی است و ارتباط آن با سندرم متابولیک به خوبی شناخته شده است. مقاومت به انسولین و NAFLD قویاً با هم مرتبط می باشند. (۴-۲) به طوری که در مرحله اول، مقاومت به انسولین باعث افزایش لیپولیز بافت چربی محیطی و افزایش ریفلاکس چربی به داخل کبد و تشکیل اسیدهای چرب آزاد و همچنین افزایش سنتز تری گلیسیریدها در داخل کبد شده، در نهایت تجمع تری گلیسیریدها در کبد ایجاد می شود و گفته میشود در مرحله دوم اکسیداسیون منجر به پراکسیداسیون چربی شده و سایتوکین های التهابی را فعال می کند که در نتیجه NASH ایجاد می شود. (۳ و ۵) آدیپونکتین، پروتئین مترشحه اختصاصی آدیپوسیت ها می باشد که به طور معکوسی با محتوای چربی کبد ارتباط دارد. در بیماران مبتلا به NASH، سطوح پلاسمایی آدیپونکتین و هم چنین بیان رسپتور آن در کبد کاهش می یابد. هم چنین بین سطح پلاسمایی آدیپونکتین و مقاومت به انسولین نسبت معکوس وجود دارد. (۴ و ۶ و ۷) یکی از راه های ارزیابی مقاومت به انسولین محاسبه ایندکس HOMA-IR (Homeostatic model assessment-Insulin Resistant) می باشد که بر اساس فرمول زیر محاسبه می شود. (۱۰-۸)

$$HOMA-IR = \frac{\text{Fasting Glucose (mmol/l)} * \text{Fasting Insulin (microunit/ml)}}{22.5}$$

یکی از تظاهرات کبد چرب، افزایش ترانس آمینازها (AST, ALT) می باشد که نشان دهنده آسیب سلول های کبدی است. در صورت رد سایر علل، افزایش ALT, AST به NASH ارتباط داده می شود. (۳ و ۱) با توجه به فیزیوپاتولوژی کبد چرب، تلاش در جهت کاهش دادن مقاومت به انسولین یکی از استراتژی های اصلی درمان محسوب می شود که این امر شامل کاهش وزن و استفاده از داروهای کاهش دهنده مقاومت به انسولین می باشد. (۵ و ۶) متفورمین از دسته دارویی بیگوانیدها می باشد که مصرف آن در بیماران مبتلا به NAFLD طی مطالعات متعدد انجام شده باعث کاهش وزن، ترانس آمینازهای کبدی، بهبود بافت شناسی کبد (کاهش استئاتوز کبدی و نکروز التهابی)، کاهش ایندکس مقاومت به انسولین و بهبود حساسیت به انسولین و فیبروز و کاهش اکوزنیسیته کبد در سونوگرافی شده است، اما در برخی مطالعات تغییرات بارزی در فیبروز ایجاد نکرده است. (۳ و ۱ و ۱۲) از طرف دیگر، پیوگلیتازون از دسته دارویی تیاژولیدینویدها است که آگونیست رسپتور فعال کننده تکثیر پراکسی زوم هسته ای گاما می باشد. این داروها باعث کاهش مقاومت نسبت به انسولین در بافت چربی، کبد و عضلات می شوند. هم چنین گفته می شود می تواند اثرات ضد التهابی و آنتی فیبروتیک داشته باشد باعث افزایش غلظت آدیپونکتین شود. (۴ و ۱۳) در چندین مطالعه پیوگلیتازون باعث

AST این تفاوت دیده نشد.

هم چنین با استفاده از آزمون فوق و در نظر گرفتن مقدار پایه لیپیدها قبل از درمان در آنالیز با عنایت به عدم وجود اثر متقابل (Interaction) بین فواصل زمانی اندازه‌گیری لیپیدها و نوع دارو، در نهایت دیده شد که اثر متفورمین و پیوگلیتازون بر مقادیر لیپیدها به جز کلسترول در زمان های متوالی در بیماران تحت مطالعه تفاوت آماری معنادار نداشت.

در مورد وزن، آزمون Repeated measurement نشان داد دو دارو بر وزن بیماران در زمان های متوالی باهم اثر متفاوت معناداری نداشتند. (p = ۰/۰۵۸) در آنالیز مقادیر FBS با توجه به معنادار شدن آماری اثر متقابل (noitcaretni) بین زمان و نوع دارو، مقایسه دو گروه دارویی در زمان های ۲ ماه و ۴ ماه پس از درمان به طور جداگانه (ونه به طور کلی) نشان می‌دهد که مقادیر FBS دو گروه تفاوت معناداری نداشتند. (به ترتیب p = ۰/۷۴۱ و p = ۰/۰۸۹)

با استفاده از آزمون ANCOVA برای مقایسه اثر دودارو بر مقدار ایندکس HOMA و نیز مقدار آدیپونکتین با در نظر گرفتن مقدار اولیه آنها (قبل از شروع درمان)، دیده شد دو دارو بر ایندکس HOMA اثر متفاوت معناداری نداشتند (p = ۰/۱۲۵) اما تأثیر دودارو بر مقدار آدیپونکتین به طرز معناداری متفاوت بود. (p = ۰/۰۱۷) (جدول ۳)

#### بحث:

مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر پیوگلیتازون با متفورمین بر ترانس آمینازهای کبدی، ایندکس HOMA و آدیپونکتین در ۸۰ بیمار مبتلا به استئاتو هپاتیت غیر الکلی (NASH) انجام شد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که از نظر تغییرات ایجاد شده در طول مطالعه بر میزان آنزیم های کبدی هر دو دارو به طور مشابه باعث کاهش معنادار AST در زمان های متوالی در بیماران تحت مطالعه شده‌اند. هم چنین هر دو دارو سبب کاهش میزان ALT پس از پایان مطالعه شده اند و تأثیر دودارو بر مقادیر ALT در زمان های متوالی باهم تفاوت معناداری داشت (p = ۰/۰۴۴). اثر دو دارو بر ALKP در بیماران تحت مطالعه متفاوت بوده است هر چند که در زمان های مختلف این تغییرات در هر گروه دارویی معنادار نمی‌باشد.

در مطالعه مروری سیستماتیک انجام شده توسط آنجلیکو (F Angelico) در ایتالیا در سال ۲۰۰۹ بر روی NASH, NAFLD در یکی از مطالعات مقایسه ای در مورد درمان ترکیبی پیوگلیتازون و ویتامین E با درمان ویتامین E به تنهایی مشخص شد که آمینوترانسفرازهای سرمی در همه بیماران کاهش یافته و مشابه هم بود. فعالیت ALKP کاهش جزئی اما معنی داری را در افراد دریافت کننده پیوگلیتازون نسبت به گروه کنترل نشان داد. در مطالعه دیگر در مورد مقایسه متفورمین با رژیم درمانی، در پایان مطالعه اختلاف بارزی بین دو گروه در کاهش ALT, AST وجود داشت و درمان با متفورمین باعث پاسخ بیوشیمیایی بالاتری شد. (۳)

مطلق نسبی برای داده های کیفی) با استفاده از آزمون های Repeated measurement و ANCOVA جهت بررسی تغییرات با لحاظ کردن تفاوت مقادیر اولیه در دو گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح کمتر از ۰/۰۵ مبنای تصمیم گیری بود.

#### یافته‌ها:

در ۸۰ بیمار مورد مطالعه، اغلب افراد مورد مطالعه در دو گروه پیوگلیتازون (۹۲/۵ درصد) و متفورمین (۷۷/۵ درصد) مذکر بودند (p = ۰/۱۱). در هیچ کدام از بیماران دو گروه عارضه و شکایت قابل توجهی که باعث قطع مصرف دارو شود، مشاهده نشد و در هر دو گروه تمام بیماران تا آخر مطالعه حضور داشتند.

جدول ۱ شاخص های آماری سن، وزن و BMI را در دو گروه نشان می‌دهد که به جز BMI در بقیه موارد اختلاف آماری معناداری وجود نداشت.

جدول ۱: میانگین سن (سال)، وزن (کیلوگرم) و BMI (kg/M<sup>2</sup>) در گروه های مورد مطالعه

متغیر	گروه های مورد مطالعه	میانگین (±SD)	P.V
سن	پیوگلیتازون	۳۴/۲ (±۶/۸)	۰/۲۳۱
	متفورمین	۳۶/۳ (±۸/۹)	
وزن	پیوگلیتازون	۸۳/۵ (±۱۲/۳)	۰/۱۴۸
	متفورمین	۸۰/۳ (±۵/۹)	
شاخص توده بدنی	پیوگلیتازون	۱۹/۲۵ (±۷/۶)	۰/۰۳۳
	متفورمین	۲۲/۲۵ (±۴/۲)	

جدول ۲، شاخص های آماری تست های کبدی، پروفایل لیپید، وزن و قند خون ناشتا را در زمان های متوالی اندازه‌گیری آنها در دو گروه نشان می‌دهد.

با استفاده از آزمون Repeated measurement و لحاظ نمودن مقادیر اولیه تست های کبدی در دو گروه و با عنایت به عدم وجود اثر متقابل (Interaction) بین فواصل زمانی اندازه‌گیری و نوع دارو، در نهایت دیده شد که اثر متفورمین و پیوگلیتازون بر مقادیر ALT و ALKP در زمان های متوالی در بیماران تحت مطالعه تفاوت آماری معنادار داشت، اما در مورد

جدول ۲: شاخص های آماری متغیرهای مورد بررسی در گروههای مورد مطالعه بر حسب زمان سنجش

متغیر	گروه های مورد مطالعه	میانگین $\pm$ انحراف معیار			مقایسه نهایی دو دارو <i>p</i> .value	اثر متقابل بین زمان و نوع دارو <i>p</i> .value
		قبل از درمان	۲ ماه پس از درمان	۴ ماه پس از درمان		
AST(U/L)	پیوگلیتازون	۵۰/۴ $\pm$ ۲۱/۸	۳۹/۸ $\pm$ ۱۱/۲	۳۶/۷ $\pm$ ۱۶/۷	۰/۰۷۹	۰/۱۹۸
	متفورمین	۴۹/۱ $\pm$ ۱۶/۸	۴۷/۳ $\pm$ ۳۳/۷	۳۸/۳ $\pm$ ۱۹/۸		
ALT(U/L)	پیوگلیتازون	۹۱/۱ $\pm$ ۳۸/۱	۶۷/۵ $\pm$ ۲۸/۴	۵۳/۵ $\pm$ ۲۶	۰/۷۴۴	۰/۰۴۴
	متفورمین	۸۸/۷ $\pm$ ۴۴/۹	۸۰/۷ $\pm$ ۶۶/۴	۶۵/۹ $\pm$ ۵۶/۸		
ALKP(U/L)	پیوگلیتازون	۱۶۳/۴ $\pm$ ۳۸/۷	۱۵۲/۳ $\pm$ ۳۸/۹	۱۵۲ $\pm$ ۳۹/۸	۰/۱۳	<۰/۰۰۱
	متفورمین	۱۶۷/۸ $\pm$ ۳۰/۸	۱۶۹/۶ $\pm$ ۳۶/۶	۱۷۷/۳ $\pm$ ۴۷/۳		
TG(mg/dl)	پیوگلیتازون	۱۳۷/۸ $\pm$ ۹۰/۵	۱۳۴/۱ $\pm$ ۵۷/۷	۱۳۴/۶ $\pm$ ۵۳/۱	۰/۱۷۱	۰/۰۸۷
	متفورمین	۱۵۲/۸ $\pm$ ۷۴/۸	۱۷۳/۹ $\pm$ ۱۱۳/۶	۱۴۸/۱ $\pm$ ۵۲/۹		
Chol(mg/dl)	پیوگلیتازون	۱۷۸/۶ $\pm$ ۲۶/۵	۱۷۵/۹ $\pm$ ۲۷/۲	۱۸۰/۲ $\pm$ ۲۹/۷	۰/۳۳۷	۰/۰۴۸
	متفورمین	۱۷۷/۷ $\pm$ ۳۳/۹	۱۸۳/۹ $\pm$ ۲۷/۴	۱۹۱/۴ $\pm$ ۳۱/۸		
LDL(mg/dl)	پیوگلیتازون	۱۰۱/۳ $\pm$ ۱۸/۷	۹۷/۴ $\pm$ ۲۰/۹	۹۹/۹ $\pm$ ۲۲/۹	۰/۰۵۴	۰/۰۷۹
	متفورمین	۹۵/۵ $\pm$ ۳۱/۶	۹۷/۸ $\pm$ ۲۹/۴	۱۰۹/۵ $\pm$ ۲۷/۲		
HDL(mg/dl)	پیوگلیتازون	۴۹/۳ $\pm$ ۱۰/۳	۵۱/۱ $\pm$ ۱۰/۵	۵۲/۹ $\pm$ ۸/۸	۰/۰۷۶	۰/۸۸۸
	متفورمین	۵۱/۴ $\pm$ ۱۴/۸	۵۴/۱ $\pm$ ۱۶/۱	۵۲ $\pm$ ۹/۳۲		
Weight(kg)	پیوگلیتازون	۸۳/۵ $\pm$ ۱۲/۳	۱۲/۷ $\pm$ ۸۳/۱	۸۲/۳ $\pm$ ۱۳/۱	۰/۶۷۲	۰/۰۵۸
	متفورمین	۸۰/۳ $\pm$ ۵/۹	۶/۷ $\pm$ ۷۸/۷	۷۷/۶ $\pm$ ۶/۹		
FBS(mg/dl)	پیوگلیتازون	۹۷/۴ $\pm$ ۱۲/۹	۹۱/۳ $\pm$ ۹/۵	۹۰/۵ $\pm$ ۱۱/۲	۰/۰۰۸	۰/۷۴۱
	متفورمین	۹۴/۵ $\pm$ ۱۸/۹	۹۲/۳ $\pm$ ۱۶/۵	۹۵/۵ $\pm$ ۱۴/۱		

جدول ۳: شاخص های آماری ایندکس HOMA و Adiponectin( $\mu$ g/ml) در گروه های مورد مطالعه بر حسب زمان سنجش

متغیر	گروه های مورد مطالعه	میانگین $\pm$ انحراف معیار		مقایسه نهایی دو دارو <i>p</i> .value
		قبل از درمان	۴ ماه پس از درمان	
ایندکس HOMA	پیوگلیتازون	۳/۷۲ $\pm$ ۴/۸	۲/۴۵ $\pm$ ۱۳/۲	۰/۱۲۵
	متفورمین	۳/۱ $\pm$ ۲/۱	۲/۶ $\pm$ ۱/۵	
Adiponectin	پیوگلیتازون	۱۲/۴ $\pm$ ۴/۹	۱۰/۱ $\pm$ ۳/۲	۰/۰۱۷
	متفورمین	۸/۶ $\pm$ ۳/۳	۸/۵ $\pm$ ۲/۱	

انسولین را افزایش داده و ذخیره اکتوپیک لیپیدها داخل کبد و عضله اسکلتی را مهار می کنند. علاوه بر این به نظر می رسد این داروها اثر ضد التهابی داشته، و باعث افزایش غلظت آدیپونکتین می شوند. متفورمین جذب گلوکز از دستگاه گوارش را کاهش داده و حساسیت به انسولین را افزایش می دهد. (۶)

همان گونه که در مطالب قبلی ذکر شد دو داروی مورد مطالعه به دلیل Insulin sensitizer بودن سبب کاهش ایندکس HOMA می شوند. همان گونه که نتایج مطالعه نشان داد هر دو دارو سبب کاهش غلظت آدیپونکتین پلاسما شده اند اما میانگین سطح آدیپونکتین پس از پایان درمان در گروه پیوگلیتازون نسبت به متفورمین به طور معنا داری بالاتر بود. عدم افزایش آدیپونکتین می تواند به علت مدت زمان مطالعه باشد و شاید در صورت ادامه درمان با پیوگلیتازون، این دارو در دراز مدت باعث افزایش سطح آدیپونکتین مانند مطالعات قبلی شود.

داروهای مورد بررسی در مطالعه حاضر تاثیری بر کاهش میزان GT و LDL نداشتند. اثر دو دارو بر سطح کلسترول خون در بیماران تحت مطالعه متفاوت بوده است هر چند که در زمان های مختلف این تغییرات در هر گروه دارویی معنادار نمی باشد. هر دو دارو به طور مشابه باعث تغییر معنادار HDL در زمان های متوالی در بیماران تحت مطالعه شده اند.

در مطالعه انجام شده توسط میرجا تیکانین (Mirja Tiikkainen) و همکاران در فنلاند در سال ۲۰۰۴ که ۱۶ هفته به طول انجامید، ۲۰ بیمار دیابتی تیپ ۲ در دو گروه با هم مقایسه شدند، یک گروه متفورمین با دوز ۱ گرم دو بار در روز و گروه دیگر رزیگلیتازون با دوز ۴ میلی گرم دو بار در روز دریافت کردند. هر دو دارو باعث کاهش FBS و Insulin شدند اما تفاوت معنا داری بین دو گروه وجود نداشت. LDL در هر دو گروه بدون تغییر ماند. (۱۶)

### نتیجه گیری:

پیوگلیتازون نسبت به متفورمین در درمان کبد چرب غیر الکلی به طور بارزی باعث کاهش ترانس آمینازهای کبدی و کلسترول خون میشود. تأثیر دو دارو بر وزن، FBS و HOMA Index مشابه هم است. هر دو دارو باعث کاهش آدیپونکتین می شوند اما پیوگلیتازون به میزان کمتری آدیپونکتین را کاهش می دهد. برای دیدن تأثیر دراز مدت پیوگلیتازون بر ترانس آمینازهای کبدی و آدیپونکتین و مقایسه آن با متفورمین، مطالعه دیگری با طول مدت بیشتر ضروری است؛ چه بسا با کاهش بیشتر مقاومت به انسولین و بافت چربی کبدی، در درازمدت ترانس آمینازهای کبدی کاهش بیشتری یافته و آدیپونکتین افزایش یابد.

طی چندین مطالعه مروری سیستماتیک مشخص شد که مصرف کوتاه مدت متفورمین باعث کاهش آمینوترانس آمینازها می شود اما در مصرف طولانی تر اثرات فوق مشاهده نشد. (۱۶-۱۴)

همان گونه که ملاحظه می شود نتایج مطالعات ذکر شده با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در هر دو گروه درمانی وزن بیماران در زمان های متوالی کاهش معنادار داشته است. هر دو دارو به طور مشابه باعث کاهش معنادار وزن در زمانهای متوالی در بیماران تحت مطالعه شده اند.

بوگیانسی (Bugianesi) و همکاران در ایتالیا در سال ۲۰۰۲، بیماران غیر دیابتی مبتلا به NAFLD را با متفورمین یا ویتامین E درمان کردند. در هر دو گروه کاهش وزن و کاهش سطوح آمینوترانسفرازها رخ داد اما اثرات درمانی گروه دریافت کننده متفورمین بیشتر بود ( $p < 0.001$ ). (۱۱)

در مطالعه ای که توسط آیتال (Aithal Gp) و همکاران در ناتینگهام در سال ۲۰۰۲ انجام شد، بیماران غیر دیابتی مبتلا به NASH تحت رژیم درمانی استاندارد، ورزش و دارونما یا پیوگلیتازون (۳۰ gm در روز) قرار گرفتند. در مقایسه با دارونما، درمان با پیوگلیتازون باعث افزایش وزن و کاهش گلوکز و سطوح آلانین آمینوترانسفراز شد. (۱۳)

همانگونه که مطالعات نشان می دهند درمان با متفورمین سبب کاهش وزن و درمان با پیوگلیتازون سبب افزایش وزن می شود که در مورد متفورمین نتیجه مطالعه حاضر و مطالعات فوق مشابه بود ولی در مورد پیوگلیتازون نتیجه مطالعه حاضر با مطالعات فوق مغایرت داشت. که دلیل این امر می تواند مدت زمان درمان با پیوگلیتازون باشد و احتمالاً در صورت افزایش طول مدت درمان بیشتر از ۴ ماه همانند مطالعات دیگر درمان با پیوگلیتازون نیز سبب افزایش وزن شود.

هر دو دارو سبب کاهش مقدار ایندکس HOMA شده و آزمون ANCOVA نشان داد دودارو بر ایندکس HOMA اثر متفاوت معناداری نداشتند ( $p = 0.125$ ). هر دو دارو باعث کاهش میزان آدیپونکتین شدند اما این آزمون نشان داد تأثیر دودارو بر مقدار آدیپونکتین به طور معناداری متفاوت است ( $p = 0.017$ ) به نحوی که میانگین سطح آدیپونکتین پس از پایان درمان در گروه پیوگلیتازون نسبت به متفورمین به طور معنا داری بالاتر بود.

در مطالعه ای که توسط والریو نوبیلی (Valerio Nobili) و همکاران در ایتالیا در سال ۲۰۰۸ انجام شد، ۶۰ کودک ۹-۱۸ ساله چاق یا دارای افزایش وزن با بیوپسی تأیید شده NAFLD یا NASH تحت درمان با متفورمین یا رژیم درمانی قرار گرفتند. در هر دو گروه ایندکس HOMA نسبت به میزان اولیه کاهش پیدا کرد. هم چنین مشخص شد که در مقایسه با تیاژولیدینودیون ها (TZDs)، متفورمین باعث تحریک تولید آدیپونکتین نمی شود. (۲۱)

در مطالعه ای که توسط جمال ابداع (Jamal Ibdah) و همکاران در کلمبیا در سال ۲۰۰۲ انجام شد، ذکر شده که TZDs حساسیت به

## REFERENCES

- Sohrabpour AA, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim MR, Merat S, Pourshams A. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis in Iran: A Population based Study. *Middle East J Dig Dis* 2010;2:14-9.
- Mouen K, Naga C. Use of Insulin Sensitizers in NASH. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:1067-87.
- Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD005166.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
- Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 2006;82:315-22.
- Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-92.
- Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005;152:113-8.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-8.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
- Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999;42:678-87.
- Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-90.
- Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther* 2008;30:1168-76.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spence I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
- Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:2161-7.
- Quercioli A, Montecucco F, Mach F. Update on the treatments of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009;9:261-70.
- Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169-76.



## A Comparison of the Therapeutic Effects of Pioglitazone and Metformin in Non-alcoholic Steatohepatitis

Seyed Mohsen Razavizadeh<sup>1</sup>, Abbas Arj<sup>1</sup>, Seyed Mohammad Mattini<sup>1</sup>,  
Seyed Alireza Moravejei<sup>2</sup>, Efat Taherkhani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>2</sup>Associate Professor, Community Medicine, Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>3</sup>Resident of Internal Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

### ABSTRACT

#### **Background:**

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a common liver disease that, in the absence of treatment may progress to cirrhosis. There is a strong association of NASH with insulin resistance; thus insulin sensitizer drugs have been used for this disease. The aim of this study was to compare the effect of pioglitazone with metformin on liver transaminases, the HOMA Index, and adiponectin in patients with NASH.

#### **Materials and Methods:**

This double-blind clinical trial was performed on 80 patients diagnosed with NASH according to imaging and abnormal liver function tests. Patients were divided into two groups (n=40) based on block randomization. In one group patients received metformin (500 mg, bid) and the other group received pioglitazone (30 mg, qd) for 4 months. AST, ALT, alkaline phosphatase, FBS, and lipid profiles were evaluated before the study and at two and four months after. HOMA Index and adiponectin levels were evaluated before the study and at four months later. Data analysis was carried out with SPSS using repeat measurement and ANCOVA tests.  $p < 0.05$  was considered significant.

#### **Results:**

We included a total of 40 patients (37 males) in the pioglitazone group and 40 patients (31 males) in the metformin group in this study. There was no significant difference in both groups in terms of age, sex, and weight. ALT and alkaline phosphatase levels decreased significantly in the pioglitazone group compared with the metformin group. There was no significant difference in both groups in AST, FBS, TG, LDL, HDL, and HOMA Index levels. After treatment, the adiponectin level in the metformin group was less than the pioglitazone group.

#### **Conclusion:**

The results showed that pioglitazone was more effective than metformin and led to a greater reduction in the level of liver transaminases. Pioglitazone and metformin had the same effect on FBS and HOMA Index. Both drugs reduced adiponectin levels, but this effect in pioglitazone group was less than the metformin group.

**Keywords:** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH); Pioglitazone; Metformin

*please cite this paper as:*

Razavizadeh SM, Arj A, Mattini SM, Moravejei SA, Taherkhani E. A Comparison of the Therapeutic Effects of Pioglitazone and Metformin in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Govaresh* 2012;17:135-41.

#### **Corresponding author:**

Abbas Arj, MD

Shahid Beheshti Hospital, Faculty of Medicine,

Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Tel: + 98 361 5550026

Fax: + 98 361 5558900

E-mail: dr\_arj@yahoo.com

Received : 10 May 2012

Edited : 14 Aug. 2012

Accepted : 15 Aug. 2012